

(19) FEDERAL REPUBLIC OF
GERMANY



GERMAN
PATENT OFFICE

(51) Int. Cl.: C 07 d, 31/26

(52) German Cl.: 12p, 1/01

(10) Examined Patent Application Published for Opposition 1 695 659

(11)

(21) Application No.: P 16 95 659.5-49 (R 47596)
(22) Application Date: December 18, 1967
(43) Publication Date: [Blank]
(44) Date published for opposition: December 16, 1971

Exhibition priority: —

(30) Union priority: —

(32) Date: —

(33) Country: —

(31) File number: —

(54) Title: Method for the preparation of 2-chloropyridines

(61) Addition to: —

(62) Division from: —

(71) Applicant: Rütgerswerke AG, 6000 Frankfurt

Agent per § 16 PatG [Patent Law]: —

(72) Inventor(s): Maurer, Manfred, Dr., 6711 Dirmstein; Orth, Winfried, Dr., 6707 Schifferstadt;
Rappen, Ludwig, Dr., 4100 Duisberg-Meiderich

(56) Printed publications taken into consideration in assessing patentability:
Chem. Zentralblatt, 1916, II, p. 228
Chem. Abstr., 10 (1916), p. 2898

It is a known fact that halogen derivatives can be obtained from amino compounds using aromatics with the aid of the Sandmeyer reaction. It is also known that the decomposition of aromatic diazo compounds in alcohols leads to alkoxy derivatives, and that as the molecular weight of the alcohol and the number of alkyl groups in the aromatic substance increase, the yield of ethers falls precipitously. The type of substituents in the aromatic substances is significant with respect to the yield of alkoxy compounds insofar as alkyl groups have a strong falling [yield-decreasing] tendency, aryl groups have a weak falling tendency, and in the cases of chlorine and nitro groups, the results depend to a large extent on the alcohol. Accordingly, when methanol is used, [an] ether is the result, and when ethanol is used, hydrocarbons are the result.

Furthermore, it is known that 2-aminopyridines, in contrast to aromatic substances, do not produce any isolatable diazonium salts; they are, for example, only capable of undergoing coupling reactions under special conditions. Diazotization in concentrated hydrochloric acid yields 30 to 50% chlorine derivatives along with the hydroxyl compounds arising (see Houben – Weyl, *Methoden der organischen Chemie* [Methods of Modern Chemistry], 4th edition, Vol. X/3).

It is only in the representation of 2-chloro-4-n-propylpyridine that better results are obtained, such as in the case of the chlorine compound at a 76% yield (see Solomon, *J. Chem. Soc.*, 1946, 934). However, the latter method is expensive and difficult for technical conditions. Work must be performed at -17°C and powdered sodium nitrite must be added in a solid form to an aqueous reaction solution that has been saturated with hydrochloric acid at -17°C . During the diazotization of the 2-aminopyridines in concentrated hydrochloric acid, even the addition of copper powder or copper(I) chloride does not bring about any improvement in the yields of the desired chlorine derivatives.

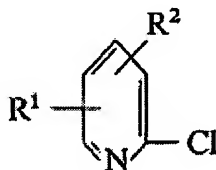
Another way to obtain 2-chlorine pyridine derivatives involves the conversion of the respective pyridine-N-oxides with sulfuryl chloride *in statu nascendi*. However, the yields are moderate (20 to 50%); what is more, a mixture of 2- and 4-chloro compound results (see German Patent 1 200 304).

Another possibility for obtaining 2-chloropyridine from 2-aminopyridines is based on diazotization in aqueous sulfuric acid and conversion of the thusly obtained hydroxy compounds with chlorination agents such as phosphorous tri- and pentachloride in the presence of dimethyl formamide as a catalyst (see German Patent Application Published for Opposition 1 178 052). The considerable disadvantage of this method is the detour via the hydroxy compounds which, due to the water-sensitivity* of the hydroxy compounds, must first be isolated then dried.

* [Susceptibility of the compounds to react with water.]

The direct chlorination of the pyridine remains limited in the matrix itself, since the side chains are also chlorinated in the case of alkyl-substituted pyridines.

It was the objective of the invention to find a technically and economically advantageous method for the preparation of 2-chloropyridines from the respective 2-aminopyridines. The objective was achieved by a method for the preparation of 2-chloropyridines of the general formula



--wherein R^1 and R^2 respectively refer to a hydrogen atom or halogen atom or an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms--through conversion of a 2-aminopyridine, corresponding to the general formula, into a methanolic solution saturated with hydrogen chloride [and] with alkyl nitrites at a high temperature, characterized in that the mole ratio of 2-aminopyridine to methanol is 1:8 to 1:12 and the mole ratio of 2-aminopyridine to alkyl nitrite is 1:1 to 1:3.

The conversion is carried out at temperatures between 0 and 50°C, preferably between 20 and 30°C, with propyl, butyl and amyl nitrite being particularly suitable with respect to their handling. Especially high yields are obtained when at least 10 mol of methanol per mol of amino compound are used; the mixture is saturated with dry hydrogen chloride gas, then converted with at least 2 mol of alkyl nitrite.

The compounds named above are intermediate products for the preparation of diazo-type colorants (see British Patent 870 027) and modern hair colorants (see German Patent 1 142 045).

The examples provided in tabular format and the respective instructions (general method instructions) explain the invention.

General instructions

2 mol of the 2-amino compound are added to 16 to 24 mol of methanol and the resulting solution is saturated with hydrogen chloride gas under stirring and cooling. Within 5 hours, 2 to 6 mol of alkyl nitrite are added in drops while stirring and cooling in such a manner that a temperature of 20 to 30°C is maintained. After the addition is complete, the reaction mixture is allowed to stand for 12 hours, then the excess HCl-containing alcohol is completely distilled off. The residue is taken up in 200 to 300 ml of water and made alkaline with aqueous ammoniac [ammonia solution] while stirring, upon which a dark, heavy oil precipitates out; this is taken up in 200 ml of chloroform or methylene chloride and the aqueous phase is stirred 3 times with 100

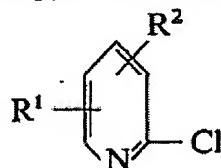
ml of chloroform or methylene chloride each time. The collected extracts are dried with potash; the solvent is distilled off over a column and the residue is fractioned [separated via fractional distillation].

Examples

No.	Starting material	Mole ratio of amino pyridine to methanol (HCl-saturated)	Mole ratio of amino pyridine to nitrite	Reaction products		
				2-chloro compound	2-alkoxy compound	Starting material
1	2-amino-4-methylpyridine	1:8	1:1 butyl	72.8% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	5.2% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	20.0%
2	same	1:10	1:1 butyl	73.9% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	6.3% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	18.1%
3	same	1:12	1:1 butyl	75.4% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	6.9% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	15.9%
4	same	1:8	1:2 butyl	84.8% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	6.0% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	6.8%
5	same	1:10	1:2 butyl	85.5% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	7.9% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	5.1%
6	same	1:12	1:2 butyl	85.9% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	8.4% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	4.1%
7	same	1:12	1:3 butyl	86.2% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	8.4% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	3.9%
8	2-amino-3-methylpyridine	1:10	1:2 butyl	84.2% Kp. ₁₅ : 85 to 86°C	7.7% Kp. ₁₅ : 64 to 65°C	6.1%
9	2-amino-4,6-dimethyl pyridine	1:10	1:2 butyl	86.4% Kp. ₁₅ : 93 to 95°C	7.0% Kp. ₁₅ : 73 to 74°C	5.2%
10	2-amino-6-methylpyridine	1:10	1:2 amyl	85.4% Kp. ₁₅ : 82 to 83°C	8.3% Kp. ₁₅ : 60 to 62°C	5.0%
11	2-amino-4-n-propylpyridine	1:10	1:2 butyl	87.2% Kp. ₁₅ : 110 to 111°C	5.5% Kp. ₁₅ : 87 to 89°C	5.2%
12	2-aminopyridine	1:10	1:2 butyl	85.8% Kp. ₁₅ : 70 to 72°C	7.0% Kp. ₁₅ : 46 to 48°C	5.9%
13	2-amino-4-methylpyridine	1:10	1:2 propyl	85.2% Kp. ₁₅ : 84 to 85°C	7.6% Kp. ₁₅ : 63 to 64°C	5.0%
14	2-amino-5-chloropyridine	1:10	1:2 butyl	86.1% Kp. ₇₆₀ : 191 to 192°C Fp.: 59 to 60 °C	6.8% Kp. ₇₆₀ : 178 to 180°C	5.5%
15	2-amino-3,5-dichloropyridine	1:10	1:2 butyl	82.3% Kp. ₇₆₀ : 218 to 219°C Fp.: 48 to 50 °C	7.8% Kp. ₇₆₀ : 193 to 195°C	8.5%

Patent claim:

Method for the preparation of 2-chloropyridines of the general formula



--wherein R^1 and R^2 respectively refer to a hydrogen atom or halogen atom or an alkyl group with 1 to 4 carbon atoms--through conversion of a 2-aminopyridine, corresponding to the general formula, into a methanolic solution saturated with hydrogen chloride [and] with alkyl nitrites at a high temperature, characterized in that the mole ratio of 2-aminopyridine to methanol is 1:8 to 1:12 and the mole ratio of 2-aminopyridine to alkyl nitrite is 1:1 to 1:3.

51

Int. Cl.:

C 07 d, 31/26

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 1/01

10

11

21

22

43

44

Auslegeschrift 1 695 659

Aktenzeichen: P 16 95 659.5-49 (R 47596)

Anmeldetag: 18. Dezember 1967

Offenlegungstag: —

Auslegungstag: 16. Dezember 1971

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 2-Chlorpyridinen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Rütgerswerke AG, 6000 Frankfurt

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Maurer, Manfred, Dr., 6711 Dirmstein; Orth, Winfried, Dr., 6707 Schifferstadt; Rappen, Ludwig, Dr., 4100 Duisburg-Meiderich

56

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht gezogene Druckschriften:

Chem. Zentralblatt, 1916, II, S. 228

Chem. Abstr., 10 (1916), S. 2898

T 1 695 659

Es ist bekannt, daß man bei Aromaten mit Hilfe der Sandmeyer-Reaktion aus Aminoverbindungen zu Halogenderivaten gelangt. Es ist weiterhin bekannt, daß die Zersetzung aromatischer Diazoverbindungen in Alkoholen zu Alkoxyderivaten führt, wobei mit steigendem Molgewicht des Alkohols und steigender Zahl der Alkylgruppen im Aromaten die Ausbeute an Äther stark fällt. Die Art der Substituenten am Aromaten ist insofern von Bedeutung für die Ausbeute an Alkoxyverbindungen, als Alkylgruppen eine stark fallende, Arylgruppen eine schwach fallende Tendenz haben, und bei Chlor- und Nitrogruppen die Ergebnisse stark vom Alkohol abhängig sind. So entstehen im Falle der Verwendung von Methanol Äther, im Falle der Verwendung von Äthanol Kohlenwasserstoffe.

Es ist darüber hinaus bekannt, daß 2-Aminopyridine im Gegensatz zu Aromaten keine isolierbaren Diazoniumsalzlösungen liefern; sie sind z. B. nur unter besonderen Bedingungen zu Kupplungsreaktionen fähig. Die Diazotierung in konzentrierter Salzsäure liefert 30 bis 50% Chlorderivate, daneben entsteht die Hydroxylverbindung (vgl. Houben—Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Bd. X/3).

Lediglich bei der Darstellung von 2-Chlor-4-n-propylpyridin erhält man bessere Ergebnisse, so die Chlorverbindung in 76%iger Ausbeute (vgl. Solomon, J. chem. Soc., 1946, 934). Jedoch ist letzteres Verfahren für technische Verhältnisse umständlich und schwierig. Man muß bei -17°C arbeiten und gepulvertes Natriumnitrit in fester Form einer bei -17°C mit Chlorwasserstoff gesättigten, wäßrigen Reaktionslösung zusetzen. Bei der Diazotierung der 2-Amino-

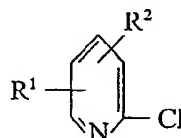
pyridine in konzentrierter Salzsäure bringt auch die Zugabe von Kupferpulver oder Kupfer(I)-chlorid keine Verbesserung der Ausbeuten an den gewünschten Chlorderivaten.

Ein anderer Weg, zu 2-Chlorpyridinderivaten zu gelangen, besteht im Umsatz der entsprechenden Pyridin-N-oxide mit Sulfurylchlorid im status nascendi. Die Ausbeuten sind jedoch mäßig (20 bis 50%); zudem entsteht noch ein Gemisch aus der 2- und 4-Chlorverbindung (vgl. deutsche Patentschrift 1 200 304).

Eine weitere Möglichkeit, aus 2-Aminopyridinen 2-Chlorpyridine zu erhalten, beruht auf der Diazotierung in wäßriger Schwefelsäure und dem Umsatz der so erhaltenen Hydroxyverbindung mit Chlorierungsmitteln, wie Phosphortri- und pentachlorid, Phosphoroxichlorid und Thionylchlorid in Gegenwart von Dimethylformamid als Katalysator (vgl. deutsche Auslegeschrift 1 178 052). Der große Nachteil dieses Verfahrens ist der Umweg über die Hydroxyverbindungen, die wegen der Wasserempfindlichkeit der Halogenierungsmittel erst isoliert und getrocknet werden müssen.

Die Direktchlorierung des Pyridins bleibt auf den Grundkörper selbst beschränkt, da bei alkylsubstituierten Pyridinen die Seitenketten ebenfalls chloriert werden.

Aufgabe der Erfindung war es, ein technisch und wirtschaftlich vorteilhafteres Verfahren zur Herstellung von 2-Chlorpyridinen aus den entsprechenden 2-Aminopyridinen zu finden. Die Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 2-Chlorpyridinen der allgemeinen Formel



in der R^1 und R^2 jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, durch Umsetzung eines der allgemeinen Formel entsprechenden 2-Aminopyridins in einer gesättigten salzsauren methanolischen Lösung mit Alkylnitriten bei erhöhter Temperatur, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis 2-Aminopyridin zu Methanol 1:8 bis 1:12 und das Molverhältnis 2-Aminopyridin zu Alkylnitrit 1:1 bis 1:3 beträgt.

Man führt die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C , bevorzugt zwischen 20 und 30°C , durch, wobei sich Propyl-, Butyl- und Amylnitrit in bezug auf die Handhabung besonders eignen. Man erhält besonders hohe Ausbeuten, wenn man mindestens 10 Mol Methanol pro Mol Aminoverbindung verwendet, das Gemisch mit trockenem Chlorwasserstoffgas sättigt und dann mit mindestens 2 Mol Alkylnitrit umsetzt.

Die genannten Verbindungen stellen Zwischenprodukte zur Herstellung von Diazotypiefarbstoffen (vgl. britische Patentschrift 870 027) und modernen Haarfarbstoffen (vgl. deutsche Patentschrift 1 142 045) dar.

Die tabellarisch aufgeführten Beispiele und die dazu-

gehörige Vorschrift (allgemeine Verfahrensvorschrift) erläutern die Erfindung.

Allgemeine Vorschrift

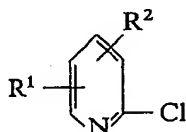
2 Mol der 2-Aminoverbindung werden zu 16 bis 24 Mol Methanol gegeben und die entstehende Lösung unter Rühren und Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Innerhalb von 5 Stunden werden 2 bis 6 Mol Alkylnitrit unter Rühren und Kühlen so zutropfen gelassen, daß eine Temperatur von 20 bis 30°C eingehalten wird. Nach beendeter Zugabe überläßt man das Reaktionsgemisch 12 Stunden sich selbst, und dann wird der überschüssige HCl enthaltende Alkohol vollständig abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 bis 300 ml Wasser aufgenommen und unter Rühren mit konzentriertem wäßrigem Ammoniak alkalisch gemacht, wobei sich ein dunkles, schweres Öl abscheidet; dieses wird in 200 ml Chloroform oder Methylenchlorid aufgenommen und die wäßrige Phase 3mal mit je 100 ml Chloroform oder Methylenchlorid ausgerührt. Die vereinigten Auszüge werden mit Pottasche getrocknet; das Lösungsmittel wird über eine Kolonne abdestilliert und der Rückstand fraktioniert.

Beispiele

Nr.	Ausgangsmaterial	Molverhältnis Aminopyridin zu Methanol (HCl-gesättigt)	Molverhältnis Aminopyridin zu Nitrit	Reaktionsprodukte		
				2-Chlorverbindung	2-Alkoxyverbindung	Ausgangs- material
1	2-Amino-4-methyl- pyridin	1 : 8	1 : 1 Butyl-	72,8% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	5,2% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	20,0%
2	desgl.	1 : 10	1 : 1 Butyl-	73,9% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	6,3% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	18,1%
3	desgl.	1 : 12	1 : 1 Butyl-	75,4% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	6,9% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	15,9%
4	desgl.	1 : 8	1 : 2 Butyl-	84,8% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	6,0% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	6,8%
5	desgl.	1 : 10	1 : 2 Butyl-	85,5% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	7,9% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	5,1%
6	desgl.	1 : 12	1 : 2 Butyl-	85,9% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	8,4% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	4,1%
7	desgl.	1 : 12	1 : 3 Butyl-	86,2% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	8,4% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	3,9%
8	2-Amino-3-methyl- pyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	84,2% Kp ₁₅ : 85 bis 86° C	7,7% Kp ₁₅ : 64 bis 65° C	6,1%
9	2-Amino-4,6-di- methylpyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	86,4% Kp ₁₅ : 93 bis 95° C	7,0% Kp ₁₅ : 73 bis 74° C	5,2%
10	2-Amino-6-methyl- pyridin	1 : 10	1 : 2 Amyl-	85,4% Kp ₁₅ : 82 bis 83° C	8,3% Kp ₁₅ : 60 bis 62° C	5,0%
11	2-Amino-4-n-pro- pylpyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	87,2% Kp ₁₅ : 110 bis 111° C	5,5% Kp ₁₅ : 87 bis 89° C	5,2%
12	2-Aminopyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	85,8% Kp ₁₅ : 70 bis 72° C	7,0% Kp ₁₅ : 46 bis 48° C	5,9%
13	2-Amino-4-methyl- pyridin	1 : 10	1 : 2 Propyl-	85,2% Kp ₁₅ : 84 bis 85° C	7,6% Kp ₁₅ : 63 bis 64° C	5,0%
14	2-Amino-5-chlor- pyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	86,1% Kp ₇₆₀ : 191 bis 192° C Fp.: 59 bis 60° C	6,8% Kp ₇₆₀ : 178 bis 180° C	5,5%
15	2-Amino-3,5-di- chlorpyridin	1 : 10	1 : 2 Butyl-	82,3% Kp ₇₆₀ : 218 bis 219° C Fp.: 48 bis 50° C	7,8% Kp ₇₆₀ : 193 bis 195° C	8,5%

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-Chlorpyridinen
der allgemeinen Formel



in der R¹ und R² jeweils ein Wasserstoff- oder

45 Halogenatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis
4 Kohlenstoffatomen bedeuten, durch Umsetzung
eines der allgemeinen Formel entsprechenden
2-Aminopyridins in einer gesättigten salzsauren
methanolischen Lösung mit Alkylnitriten bei
50 erhöhter Temperatur, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Molverhältnis 2-Amino-
pyridin zu Methanol 1 : 8 bis 1 : 12 und das Mol-
verhältnis 2-Aminopyridin zu Alkylnitrit 1 : 1 bis
1 : 3 beträgt.